

## TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

REC'D 08 FEB 2006

WIPO PCT

## RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

(chapitre II du Traité de coopération en matière de brevets)

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	<b>POUR SUITE À DONNER</b>		voir formulaire PCT/IPEA/416
Demande internationale No. PCT/FR2004/050603	Date du dépôt international ( <i>jour/mois/année</i> ) 19.11.2004	Date de priorité ( <i>jour/mois/année</i> ) 21.11.2003	
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K38/21, A61K9/14, A61K38/20, A61K47/42			
Déposant FLAMEL TECHNOLOGIES			

1. Le présent rapport est le rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international en vertu de l'article 35 et transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
3. Ce rapport est accompagné d'ANNEXES, qui comprennent :
a. <input checked="" type="checkbox"/> un total de ( <i>envoyées au déposant et au Bureau international</i> ) 4 feuilles, définies comme suit : <input checked="" type="checkbox"/> les feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou des feuilles contenant des rectifications autorisées par la présente administration (voir la règle 70.16 et l'instruction administrative 607). <input type="checkbox"/> des feuilles qui remplacent des feuilles précédentes, mais dont la présente administration considère qu'elles contiennent une modification qui va au-delà de l'exposé de l'invention qui figure dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée, comme il est indiqué au point 4 du cadre n° I et dans le cadre supplémentaire.
b. <input type="checkbox"/> ( <i>envoyées au Bureau international seulement</i> ) un total de (préciser le type et le nombre de support(s) électronique(s)), qui contiennent un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, déposés sous forme déchiffrable par ordinateur seulement, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences (voir l'instruction administrative 802).
4. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° I Base de l'opinion <input type="checkbox"/> Cadre n° II Priorité <input type="checkbox"/> Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle <input type="checkbox"/> Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention <input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration <input checked="" type="checkbox"/> Cadre n° VI Certains documents cités <input type="checkbox"/> Cadre n° VII Irrégularités dans la demande internationale <input type="checkbox"/> Cadre n° VIII Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale  21.09.2005	Date d'achèvement du présent rapport  07.02.2006
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international   Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé  Houyvet-Landriscina, Nº de téléphone +49 89 2399-7506



**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL  
SUR LA BREVETABILITÉ**

Demande internationale n°  
PCT/FR2004/050603

**Case No. I Base du rapport**

1. En ce qui concerne la **langue**, le présent rapport est établi sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.  
 Le présent rapport est établi sur la base de traductions réalisées à partir de la langue d'origine dans la langue suivante, qui est la langue d'une traduction remise aux fins de :
  - la recherche internationale (selon les règles 12.3 et 23.1.b))
  - la publication de la demande internationale (selon la règle 12.4)
  - l'examen préliminaire international (selon la règle 55.2 ou 55.3)
2. En ce qui concerne les **éléments\*** de la demande internationale, le présent rapport est établi sur la base des éléments suivants (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initiallement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport.*) :

**Description, Pages**

1-8, 10-15, 17-31	telles qu'initiallement déposées
9, 16	reçue(s) le 24.09.2005 avec lettre du 21.09.2005

**Revendications, No.**

1, 2, 3(partie), 7(partie), 8, 13-34	telles qu'initiallement déposées
3(partie), 4-6, 7(partie), 9-12	reçue(s) le 24.09.2005 avec lettre du 21.09.2005

**Dessins, Feuilles**

1/2, 2/2	telles qu'initiallement déposées
----------	----------------------------------

En ce qui concerne un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, voir le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences.

3.  Les modifications ont entraîné l'annulation :
  - de la description, pages
  - des revendications, nos
  - des dessins, feuilles/fig.
  - du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
  - d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*) :
4.  Le présent rapport a été établi abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire (règle 70.2.c)).
  - de la description, pages
  - des revendications, nos
  - des dessins, feuilles/fig.
  - du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
  - d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*) :

\* Si le cas visé au point 4 s'applique, certaines ou toutes ces feuilles peuvent être revêtues de la mention "remplacé".

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL  
SUR LA BREVETABILITÉ**

Demande internationale n°  
PCT/FR2004/050603

---

**Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35.2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

---

1. Déclaration Nouveauté	Oui:	Revendications	10-11
	Non:	Revendications	1-9, 12-34
Activité inventive	Oui:	Revendications	
	Non:	Revendications	1-34
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-34
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications (règle 70.7) :

**voir feuille séparée**

---

**Cadre n° VI Certains documents cités**

---

1. Certains documents publiés (règle 70.10)

et / ou

2. Divulgations non écrites (règle 70.9)

**voir feuille séparée**

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL  
SUR LA BREVETABILITÉ  
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°  
**PCT/FR2004/050603**

**Concernant le point V : Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

Il est fait référence aux documents suivants :

- D1: FR-A-2 786 098
- D2: FR-A-2 732 218
- D3: FR-A-2 801 226
- D4: FR-A-2 822 834
- D5: FR-A-2 838 964
- D6: WO 99/18142 A

A moins qu'il n'en soit indiqué autrement, il est également fait référence aux passages pertinents cités dans le rapport de recherche international pour ces documents.

**V.2.1.**

D1-D6 tous décrivent des suspensions colloïdales de particules submicroniques de vectorisation de principe(s) actif(s) PA à base de polymères biodégradables, hydrosolubles et porteurs de groupements hydrophobes. Ces formulations se forment spontanément par dispersion dans de l'eau et permettent la libération prolongée de PA après administration parentérale.

Dans D1, les polymères utilisés sont du type poly(Glu) ou poly(Asp). La durée de libération d'insuline *in vivo* est cependant limitée à 12 heures dans D1, contrairement aux formulations de la présente demande qui permettent une libération de principe actif au-delà de 24 heures. Ainsi, les revendications 1-34 apparaissent nouvelles au vu de D1 (Article 33(2) PCT).

Dans D2-D3, les polymères utilisés contiennent un premier type de monomères composés des amino acides Glu et/ou Asp et un second type de monomère hydrophobes composés des amino acides Leu, Ile, Ala, Val, Pro, Phe.

D2 ne divulgue cependant pas de formulation permettant une libération de principe actif au-delà de 24 heures (des formulations permettant un système à libération prolongée et contrôlée sans indication du temps sont spécifiées aux pages 8 et 18 de D2). Ainsi, les revendications 1-34 apparaissent nouvelles au vu de D2 (Article

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL  
SUR LA BREVETABILITÉ  
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°  
**PCT/FR2004/050603**

33(2) PCT).

Dans D3, cependant, il est décrit la libération de l'insuline au-delà de 24 heures comme décrit dans la revendication 1. Ainsi, les revendications 1, 6-9, 12-16, 21-23, 25-34 ne sont pas nouvelles au vu de D2-D3 (Article 33(2) PCT).

Dans D4, les polymères utilisés contiennent un premier type de monomères composés des amino acides Glu et/ou Asp et un second type de monomère hydrophobes composés des amino acides Leu, Ile, Ala, Val, Pro, Phe. Les polymères selon D4 contiennent en outre un polymère hydrophile de type PEG. De plus, les formulations selon D4 permettent une libération d'insuline *in vivo* au-delà de 30 heures. Ainsi, les revendications 1, 6-9, 12-23, 25-34 ne sont pas nouvelles au vu de D4 (Article 33(2) PCT).

Le "dépôt gélifié" n'est pas mentionné dans D3-D4. Cependant, les autres caractéristiques techniques des formulations de la présente demande sont les mêmes. Il peut donc être déduit que la formation du dépôt gélifié est une caractéristique implicite des formulations de l'art antérieur (même si elle n'a pas été mentionnée ou observée à l'époque) et que ces dernières sont aussi "aptes" à former ce gel *in vivo*. Il convient également d'ajouter que la caractéristique "apte ... à former *in vivo* un dépôt gélifié : étant, d'une part, au moins en partie provoquée par au moins une protéine physiologique présente *in vivo*", ne constitue par une caractéristique technique mais plutôt une caractéristique fonctionnelle (effet recherché ou propriété souhaitable) qui n'est pas claire et supportée comme requis par les articles 5 et 6 PCT. Une définition du type "résultat recherché" ne permet pas de déterminer l'étendue de la protection. Le fait que chaque formulation pourrait être testée ne permet pas de surmonter cette objection, car l'homme du métier, à l'exception des composés décrits dans la description, ne sait pas de prime abord si une telle formulation tombe sous la revendication. Un nombre excessif d'essais serait nécessaire afin de tester aléatoirement chaque formulation. La partie "d'une part, au moins en partie provoquée par au moins une protéine physiologique présente *in vivo*" est d'autant moins claire ("au moins en partie ... par au moins...") et invérifiable sans effort excessif de la part de l'homme du métier (tests à réaliser *in vivo*). Au contraire, les formulations décrites dans D3-D4 possèdent les mêmes autres caractéristiques, comme déjà évoqué ci-dessus, et même si la formation du "dépôt gélifié" n'est pas mentionnée dans ces documents, les caractéristiques techniques permettant de distinguer l'objet de la présente demande de celui de l'art antérieur n'apparaissent

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL  
SUR LA BREVETABILITÉ  
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°  
**PCT/FR2004/050603**

ni dans les revendications ni dans la description. Aucun effet technique nouveau et inventif semble donc être apporté par la présente demande vis-à-vis de l'art antérieur D3-D4.

Dans D5, les polymères utilisés sont des arrangements de polyaminoacides Glu et/ou Asp avec des polymères hydrophobes de préférence des polymères d'acide lactique ou d'acide glycolique. Aucune libération de principe actif au-delà de 24 heures n'est décrite dans D5. Ainsi, les revendications 1-34 sont nouvelles au vu de D5 (Article 33(2) PCT).

Dans D6, les polymères sont des polymères triblocs portant des groupes hydrophobes. Ces polymères, après injection dans le corps humain, forment spontanément un dépôt gélifié, comme décrit dans la présente demande. Une suspension aqueuse colloïdale peut d'abord être préparée à basse température avant d'être injectée *in vivo* où elle va former un gel lorsque la température atteint ou dépasse la température de gélification. D6 affirme également que le comportement thermique de gélification ne dépend pas du pH. D'après D6, la libération contrôlée de principe actif est possible par ajustement de la concentration du polymère présent. De plus, l'exemple 9 de D6 décrit la libération contrôlée du paclitaxel sur 50 jours. Ainsi, les revendications 1-3, 16, 21-23, 25-34 ne sont pas nouvelles au vu de D6 (Article 33(2) PCT).

Aucun des documents de l'art antérieur ne mesure la concentration du polymère en fonction de la concentration de "gélification induite" (CI) et ne divulgue la viscosité des formulations obtenues. Cependant, les revendications 4-5 ainsi que 24 ne sont pas considérées comme nouvelles étant donné que les formulations de la revendication 1 présentent toutes les autres caractéristiques identiques présentes dans l'art antérieur (Article 33(2) PCT). La concentration de gélification induite et la viscosité doivent donc également être les mêmes. Encore une fois, la distinction entre l'objet de la présente demande et celui de l'art antérieur n'est pas apparente.

Ainsi, seules les revendications 10-11 apparaissent nouvelles au vu de D1-D6 (Article 33(2) PCT).

**V.2.2.**

Les formulations des revendications 10-11 n'impliquent pas d'activité inventive car elles correspondent à des alternatives ne présentant pas de propriétés ou d'effets

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL  
SUR LA BREVETABILITÉ  
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2004/050603

inattendus par rapport à celles de l'art antérieur (Article 33(3) PCT).

Comme mentionné ci-dessus, les caractéristiques techniques permettant de distinguer l'objet de la présente demande de celui de l'art antérieur n'apparaissent ni dans les revendications ni dans la description. Aucun effet technique nouveau et inventif semble être apporté par la présente demande vis-à-vis de l'art antérieur.

**V.2.3. Objections de clarté (Article 6 PCT) :**

La revendication 21 est contradictoire, en ce qu'elle ne peut dépendre des revendications 1 à 20. En effet, parmi les revendications 1 à 20 sont incluses les revendications 6 à 15 qui décrivent des formulations où le polymère PO peut seulement être un polyaminoacide (formé par des unités Asp et/ou Glu), et non un polysaccharide par exemple, comme décrit dans la revendication 21.

**Concernant le point VI : Certains documents cités**

**Certains documents publiés**

Demande n° Brevet n°	Date de publication (jour/mois/année)	Date de dépôt (jour/mois/année)	Date de priorité (valablement revendiquée) (jour/mois/année)
WO03/104303 (D7)	18.12.2003	03.06.2003	07.06.2002
WO2004/013206 (D8)	12.02.2004	23.07.2003	30.07.2002

D7 décrit des polyaminoacides (Glu et/ou Asp) fonctionnalisés par de l'alpha-tocophérol et optionnellement par un greffon PEG, ainsi que leur utilisation pour la vectorisation de principes actifs. Les formulations selon D7 étant aptes à former un dépôt gélifié *in vivo*.

D8 décrit également des polyaminoacides (Glu et/ou Asp) fonctionnalisés par des groupements hydrophobes et utiles pour la vectorisation de principes actifs. Les formulations étant aptes à former un dépôt gélifié *in vivo*.

physiologique et/ou d'au moins un tensioactif, ni d'une dispersion *in vivo* d'un ou plusieurs solvants organiques éventuellement contenus dans la formulation injectée.

Sans vouloir être lié par la théorie, on peut penser que les protéines physiologiques présentes *in vivo* dans des concentrations physiologiques, permettent l'agrégation des 5 nanoparticules de PO associées à au moins un PA. Une telle gélification s'opère, par exemple, en une ou plusieurs heures, 24 h, 48 h ou 72 h, entre autres.

Conformément à une forme optimisée de l'invention, la concentration en [PO] de la formulation est fixée à une valeur suffisamment élevée pour permettre la formation de dépôt gélifié *in vivo*, après injection parentérale, en présence d'au moins une protéine 10 physiologique.

Selon un mode de définition qui n'est plus basé sur un comportement *in vivo* comme ci-dessus indiqué, mais sur un comportement *in vitro*, l'invention concerne une formulation pharmaceutique liquide pour la libération prolongée de principe(s) actif(s) – PA-, cette formulation :

- 15     ○ étant liquide en atmosphère ambiante,
- étant également liquide à la température et/ou au pH physiologiques et/ou en présence :
  - \* d'électrolyte physiologique en concentration physiologique,
  - \* et/ou d'au moins un tensioactif,
- 20     ○ et comprenant une suspension colloïdale, aqueuse, de basse viscosité, à base de particules submicroniques de polymère PO biodégradable, hydrosoluble et porteur de groupements hydrophobes GH, lesdites particules étant associées de façon non covalente avec au moins un principe actif PA et le milieu dispersif de la suspension étant essentiellement constitué par de l'eau,
- 25     caractérisée en ce que sa concentration en [PO] est fixée à une valeur suffisamment élevée pour permettre la formation de dépôt gélifié *in vitro*, en présence d'au moins une protéine.

De préférence, la formulation pharmaceutique liquide selon l'invention est caractérisée en ce que sa concentration en [PO] est telle que :

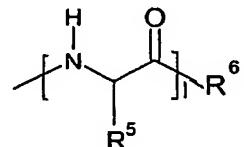
- 30         ▪ [PO]  $\geq$  0,9.C1,
- de préférence 20.C1  $\geq$  [PO]  $\geq$  C1,
- et mieux encore 10.C1  $\geq$  [PO]  $\geq$  C1

avec C1 représentant la concentration de "*gélification induite*" des particules de PO telle que mesurée dans un test GI.

35     Le dépôt gélifié obtenu après injection parentérale de la formulation permet une prolongation intéressante de la durée de libération du PA (e.g. protéine thérapeutique) ainsi qu'une réduction du pic de concentration plasmatique.

La durée de libération du PA est notamment significativement augmentée par rapport à

Avantageusement, les groupements GH du PO représentent chacun indépendamment les uns des autres un radical monovalent de formule suivante :



(GH)

5

dans laquelle :

- R<sup>5</sup> représente un méthyle(alanine), isopropyle (valine), isobutyle (leucine), secbutyle (isoleucine), benzyle (phénylalanine) ;
- R<sup>6</sup> représente un radical hydrophobe comportant de 6 à 30 atomes de carbone;
- l varie de 0 à 6.

10

Selon une caractéristique remarquable de l'invention, tout ou partie des groupements hydrophobes R<sup>6</sup> des PO sont choisis de façon indépendante, dans le groupe de radicaux comportant :

15

- un alcoxy linéaire ou ramifié comportant de 6 à 30 atomes de carbone et pouvant comporter au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S) et/ou au moins une insaturation,
- un alcoxy comportant 6 à 30 atomes de carbone et ayant un ou plusieurs carbocycles annelés et contenant éventuellement au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S),
- un alcoxyaryle ou un aryloxyalkyle de 7 à 30 atomes de carbone et pouvant comporter au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S).

20

En pratique et sans que cela ne soit limitatif, le radical hydrophobe R<sup>6</sup> du greffon du PO est issu d'un précurseur alcoolique choisi dans le groupe comprenant: l'octanol, le dodécanol, le tétradécanol, l'hexadécanol, l'octadécanol, l'oleylalcool, le tocophérol ou le cholestérol.

25

Selon une première forme de réalisation de l'invention, les chaînes principales des polyaminoacides sont des homopolymères d'alpha-L-glutamate ou d'alpha-L-glutamique.

30

Selon une deuxième forme de réalisation de l'invention, les chaînes principales des polyaminoacides sont des homopolymères d'alpha-L-aspartate ou d'alpha-L-aspartique.

Selon une troisième forme de réalisation de l'invention, les chaînes principales des polyaminoacides sont des copolymères d'alpha-L-aspartate/alpha-L-glutamate ou d'alpha-L-aspartique/alpha-L-glutamique.

façon non covalente avec au moins un principe actif PA et le milieu dispersif de la suspension étant essentiellement constitué par de l'eau, caractérisée en ce que sa concentration en [PO] est fixée à une valeur suffisamment élevée pour permettre la formation de dépôt gélifié in vitro, en présence d'au moins une protéine.

5

- 4 - Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que sa concentration en [PO] est telle que:

- $[PO] \geq 0,9.C1$ ,
- de préférence  $20.C1 \geq [PO] \geq C1$ ,
- et mieux encore  $10.C1 \geq [PO] \geq C1$

10

avec  $C1$  représentant la concentration de "*gélification induite*" des particules de PO telle que mesurée dans un test GI.

15

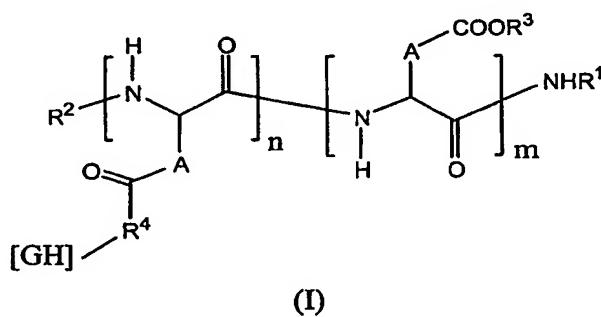
- 5 - Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que sa viscosité est inférieure ou égale à 5 Pa.s.

20

- 6 - Formulation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le polymère (PO) est un polyaminoacide formé par des unités aspartiques et/ou des unités glutamiques, au moins une partie de ces unités étant porteuses de greffons comportant au moins un groupement hydrophobe (GH).

- 7 - Formulation selon la revendication 6, caractérisée en ce que le (ou les) PO sont définis par la formule générale (I) suivante :

25

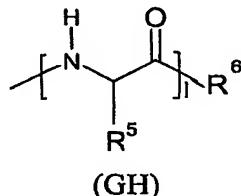


dans laquelle :

30

- $R^1$  représente un H, un alkyle linéaire en C2 à C10 ou ramifié en C3 à C10, benzyle, une unité acide aminé terminale ou  $-R^4-[GH]$  ;
- $R^2$  représente un H, un groupe acyle linéaire en C2 à C10 ou ramifié en C3 à C10, un pyroglutamate ou  $-R^4-[GH]$  ;

- 9 - Formulation selon la revendication 7 ou 8, caractérisée en ce que les groupements GH du PO représentent chacun indépendamment les uns des autres un radical monovalent de formule suivante :



5

dans laquelle :

- R<sup>5</sup> représente un méthyle(alanine), isopropyle (valine), isobutyle (leucine), secbutyle (isoleucine), benzyle (phénylalanine) ;
- 10 - R<sup>6</sup> représente un radical hydrophobe comportant de 6 à 30 atomes de carbone ;
- l varie de 0 à 6.

- 10 - Formulation selon la revendication 9, caractérisée en ce que tout ou partie des radicaux hydrophobes R<sup>6</sup> des PO sont choisis de façon indépendante dans le groupe de radicaux comportant :

- un alcoxy linéaire ou ramifié comportant de 6 à 30 atomes de carbone et pouvant comporter au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S) et/ou au moins une insaturation,
- 20 ▪ un alcoxy comportant 6 à 30 atomes de carbone et ayant un ou plusieurs carbocycles annelés et contenant éventuellement au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S),
- un alcoxyaryle ou un aryloxyalkyle de 7 à 30 atomes de carbone et pouvant comporter au moins une insaturation et/ou au moins un hétéroatome (de préférence O et/ou N et/ou S).

- 11 - Formulation selon la revendication 9 ou 10, caractérisée en ce que le radical hydrophobe R<sup>6</sup> du greffon du PO est issu d'un précurseur alcoolique choisi dans le groupe comprenant: l'octanol, le dodécanol, le tétradécanol, l'hexadécanol, l'octadécanol, 25 l'oleylalcool, le tocophérol ou le cholestérol.

- 12 - Formulation selon la revendication 6, caractérisée en ce que le PO est constitué d'un homopolymère d'alpha-L-glutamate ou d'alpha-L-glutamique.